

(54) PREPARATION OF UROCANIC ACID
(11) Kokai No. 53-15374 (43) 2.13.1978 (19) JP
(21) Appl. No. 51-91165 (22) 7.29.1976
(71) KANEBO K.K. (72) KEIICHI HONDA(2)
(52) JPC: 16E362
(51) Int. Cl². C07D233/64

PURPOSE: To prepare easily urocanic acid, useful an ultraviolet absorbing agent, in high yield by the Perkin reaction of 4(5)-imidazolealdehyde with a specific amount of acetic acid anhydride.

CONSTITUTION: Urocanic acid is prepared by the reaction of 4(5)-imidazolealdehyde (1 mole) with acetic acid anhydride (5 – 50 moles, pref. 7 – 30 moles) at 100 – 140°C in the presence of an alkali metal acetic acid salt or potassium carbonate. The alkali metal acetic acid salt is e.g. potassium acetate and sodium acetate whose amounts are 0.25 – 5 moles and 0.5 – 10 moles on the basis of per mole of the 4(5)-imidazolealdehyde, respectively. The product is obtained in 58 – 77% yield.

(54) PREPARATION OF UROCANIC ACID
(11) Kokai No. 53-15375 (43) 2.13.1978 (19) JP
(21) Appl. No. 51-91166 (22) 7.29.1976
(71) KANEBO K.K. (72) KEIICHI HONDA(2)
(52) JPC: 16E362
(51) Int. Cl². C07D233/64

PURPOSE: To prepare easily urocanic acid, which exists on the skin surface of man, etc., by the reaction of 4(5)-imidazolealdehyde with a large amount of acetic acid anhydride in the presence of specific catalysts.

CONSTITUTION: Urocanic acid is prepared by the reaction of 4(5)-imidazole (1 mole) with acetic acid anhydride (1.5 – 20 moles, pref. 3 – 10 moles) in the presence of an alkali metal acetic acid salt and tert. amine (5 – 30 moles) at 90 – 145°C. The tert. amine is pyridine, α -picoline, triethylamine, etc. in an amount of from 10 to 20 moles per mole of the 4 (5)-imidazolealdehyde. The product is obtained in 60 – 65% yield.

(54) SYNTHESIS OF α -TOCOPHEROL
(11) Kokai No. 53-15381 (43) 2.13.1978 (19) JP
(21) Appl. No. 51-88108 (22) 7.26.1976
(71) EISAI K.K. (72) CHIAKI SEKI(6)
(52) JPC: 16E41
(51) Int. Cl². C07D311/70

PURPOSE: To prepare α -tocopherol in high yield by the condensation of hydroquinones with phytols at a low temperature in the presence of zinc chloride and phosphate as catalysts.

CONSTITUTION: α -Tocopherol is prepared by the condensation of 2, 3, 5-trimethylhydroquinone with phytols in an inert solvent, pref. dichloromethane, in the presence of zinc chloride and phosphate, e.g. phosphoric acid and polyphosphoric acid, as catalysts.

EFFECT: The condensation proceeds quantitatively under mild conditions of 20 – 40°C without heating to refluxing.

⑨日本国特許庁
公開特許公報

⑥Int. Cl². 識別記号
C 07 D 311/70

日本分類 庁内整理番号
16 E 41 7169-44

④公開 昭和53年(1978)2月13日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 3 頁)

54) α -トコフェロールの合成法

一宮市大字丹羽字井端1226番59

号

①特 願 昭51-88108
②出 願 昭51(1976)7月26日
③發明者 関千秋
同 小牧市久保一色久保山143番地
相沢清
岐阜県羽島郡川島町竹早町無番
地
同 吉賀義博
各務原市鶴沼4761番377号
同 小西優介

◎發明者 浜村吉三郎
　　柏市酒井根332番39号
　　同 貝島静正
　　東京都板橋区高島平3丁目10番
　　23号406
　　同 野中昭麿
　　江南市後飛保宇神明野8番2号
◎出願人 エーザイ株式会社
　　東京都文京区小石川4丁目6番
　　10号

指
卷

1. 発明の名稱

アーティストによるアーティストの評議会

2. 特定請求の範囲

1. 塩結合剤と不活性塩基の存在下に、2,3,5-トリメチルハイドロキノンとフィトール酸を結合することによりなるロートコフェロールの合成法において、塩結合剤として溴化鉄と四氷酸鉄を併用する事を特徴とする。ロートコフェロールの合成法

- 不活性ガスが遮蔽ハロゲン化水素系触媒である特許請求の範囲第1項記載の合成法
- 遮蔽ハロゲン化水素系触媒がジクロルメチレンである特許請求の範囲第2項記載の合成法

3. 先期の評論を説明

本発明はロートコフレールの断続を令成往復するものである。さらに詳しくは、重複合型と

不活性ガスの存在下に、2,3,5-トリメチルハイドロキノンとフィトールを融合することよりもロートコフェロールの合成法において、醇酸合剂としては化亜鉛と油類類、不活性ガスとして低級脂肪酸ハロゲン化水素系触媒を使用することによるロートコフェロールの合成法を開拓するものである。

な光明の方方ににおいて使用される低級脂肪酸ハロゲン化水素系触媒としては、伊太はジクロルメタン、クロロホルム、四塩化炭素、エチレンジクロライド然を施けることができる。専用ジクロルメタンは目的物の収率および収量に一層好ましい結果を示す。

本発明の方針における複合台所としては、増化
重合と四塩化物を用いるが、細胞膜としては重合、
ポリリン酸鉄を用いることが多、四化亜鉛の細
胞膜に対する活性は、は化亜鉛1モルに對し四塩
化アルミニウム0.5モルが望ましい。

本発明においては用されるフィトール油として
は、フィトール、インフィトールおよびそれらの

複数化合物を導くことができる。

本発明においては、反応は室温で進行し、加熱等使用の操作は不要である。また反応に際して、反応系に酢酸、プロピオン等の有機酸および無機酸等を添加して、反応の円滑化および目的物の収率、品質の向上を図ることができる。

従来、ロートコフェロールの製造法として、2,3,5-トリメチルハイドロキノンとフィトールおよび/またはイソフィトールを組合せしめるに沿し、油化脂肪を組合剤として使用し、リグロイン、テトラリン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの脂肪族炭化水素系溶媒中で加熱混流する方法が知られている。しかし、これら従来方法では高濃度における加熱混流と云う荷瘤を反応条件が必須であるために、例えばフィタジエンおよびその亜会体、またはフィトール類の反応物質の各種の好ましくない副生産が生成し、これらは濾液による精製操作では除去困難であり、そのため高収率で高純度のロートコフェロールを得ることはできない。従って、これらの欠点を除去するために、早

に反応を比較的低温で行なうことが考えられるが、低温では反応の進行性が低く、ロートコフェロールの収率は著しく低下する。

本発明者は従来のロートコフェロール製造の上記した欠点を除去して、高純度のロートコフェロールを高収率で得るための研究を行い、分離精製の困難を好ましくない不純物が生成しない組合方法の確立のため、種々の組合方法を検討した結果、本発明のロートコフェロールを高収率で得する本発明の方法を見出した。

本発明の方法の利点は、組合反応を行なう際にして、易燃における加熱混流を行う必要もなく、20~40℃での優れた温度条件で反応がほぼ定量的に行なわれる。

その結果、従来法のような苛酷な反応条件による不純物の生成も僅少であり、しかも収率95%以上と云う高収率で粗ロートコフェロールを得ることができた。この粗ロートコフェロールを常圧にて分子蒸留した場合、純度98%以上

〔ナショナル ホーミュラリー (National)

Formulary) 第14卷第758~762頁記載のガスクロマト法によるビタミンE定量法に従つて検定した。】の現用ロートコフェロールを9.6%以上の収率で得られると云う好結果が得られた。また従来法と比較して微生物の汚染が少ないことに、ガスクロマトグラフ上あるいは薄層クロマトグラフ上でも確認された。

以上より本発明は、従来法に比してより高純度のロートコフェロールを、より高収率で提供する事を目的とするものである。

次に実験例により本発明を説明する。なお、目的物ロートコフェロールの純度は前記したナショナル ホーミュラリー 第14版記載のガスクロマト法に従つて測定した。

実験例-1

2,3,5-トリメチルハイドロキノン 125g、
油化脂肪 112g、酢酸 5g、ジクロルメタン
350ml および油酸 30ml を組合槽下、25~
30℃でイソフィトール 245ml (純度 98.1%)

を3時間を要して滴下、さらに同温度で1時間攪拌を行なった。反応終了後水 50ml を加え、油化脂肪を除き、常圧でジクロルメタンを留去し、得られた油状物質(粗ロートコフェロール)をトルエン 300ml、メチルエチルケトン 100ml に溶解し、水洗、アルカリ洗、水洗後アセチル化を行い、水洗後、膜縮し、淡黄色油状のロートコフェロールアセテート 38.21g を得た。純度 96.0%、収率 95.7%

本品を分子蒸留に付し、無色油状物質(精製ロートコフェロールアセテート) 35.29g (純度 98.7%) を得た。

実験例-2

2,3,5-トリメチルハイドロキノン 125g、
油化脂肪 112g、酢酸 5g、ジクロルメタン
450ml、ポリイソブチレン (P.P.A.) 10g、酢酸 20
ml およびイソフィトール 245ml (純度 98.1%)
を実験例-1に従つて反応処理し、無色油状物質
の粗ロートコフェロール 34.88g を得た。純度

符號 R53-15381.3)

95.3%，收率 95.2%

本品を分子蒸留に附し、赤褐色油状物質のロートコフェロール 3.14% (純度 98.1%) を得た。

操作四-3

2,3,5-トリメチルハイドロキノン 1.25%，
塩化亜鉛 1.12%，硫酸末 5%，ジクロルメタン
50.0%，酢酸 3.0%，中性 1.5% よびイソフ
ィトール 2.45% (純度 98.1%) を炭酸ナトリウム
に従って反応後洗し、赤褐色油状物のロートコ
フェロールアセテート 3.82.7% を得た。純度
96.7%，收率 96.6%

次に参考例を記し、本結果と比較する。

参考例-1

2,3,5-トリメチルハイドロキノン 1.25%，
塩化亜鉛 1.12%，硫酸末 5%，ジクロルメタン
50.0%，酢酸 3.0% を混合攪拌下、2.5~3.0
℃でイソフィトール 2.45% (純度 98.1%) を

3時間を要して落下、さらに同温度で1時間攪拌
を行った。反応終了後、水 50.0% を加え、中性
化を終き、常圧でジクロルメタンを除去し、得ら
れた油状物質をトルエン 3.00%，メチルエチ
ルケトン 1.00% に溶解し、水、2% 水酸化ナト
リウム水溶液、亞硫酸水にて順次洗浄し、芒硝
で乾燥したのち、母液を廃棄除去し、赤褐色油状
物質のロートコフェロール 3.25.3% を得た。

收率 76.5%，純度 92.1%

これを、分子蒸留に附して、赤褐色油状物質
のロートコフェロール 2.69.3% (純度 94.2%)
を得た。

特許出願人

エーサイ株式会社